

CORR. US 4,877,805, US 4,888,342
and US 4,603,146

For more records, click the Records link at pag end.

- To change th format of selected r cords, select format and click Display S lect d.

To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Sav S l ct d.

To have r cords sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All				Format	
<input type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected	Free	

1. ☐ 3/5/1

007381829

WPI Acc No: 1988-015764/198803

Related WPI Acc No: 1986-218592

XRAM Acc No: C88-006821

Maintenance therapy of sun-damaged skin with retinoid cpds. -
applies topically at low concn. to control loss of collagen, deterioration
of blood vessels, development of growths, etc.

Patent Assignee: KLIGMAN A M (KLIG-I); UNIV PENNSYLVANIA (UYPE-N); KLIGMAN A M
(KLIG-I)

Inventor: KLIGMAN A M

Number of Countries: 021 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 253393	A	19880120	EP 87110303	A	19870716	198803	B
WO 8800466	A	19880128	WO 87US1698	A	19870715	198805	
AU 8778046	A	19880210				198819	
NO 8801051	A	19880516				198825	
DK 8801403	A	19880509				198839	
FI 8801217	A	19880315				198848	
JP 1500355	W	19890209	JP 87504470	A	19870715	198912	
US 4877805	A	19891031	US 88205057	A	19880603	199002	
US 4888342	A	19891219	US 88228212	A	19880803	199008	
CA 1303996	C	19920623	CA 542277	A	19870716	199231	
JP 2606711	B2	19970507	JP 87504470	A	19870715	199723	
			WO 87US1698	A	19870715		
KR 9514443	B1	19951128	WO 87US1698	A	19870715	199903	
			KR 88700291	A	19880315		
US 36068	E	19990126	US 81297388	A	19810828	199911	
			US 84610711	A	19840516		
			US 85759505	A	19850726		
			US 86886596	A	19860716		
			US 88205057	A	19880603		
			US 96630872	A	19960402		

Priority Applications (No Type Date): US 88228212 A 19880803; US 81297388 A
19810828; US 84610711 A 19840516; US 85759505 A 19850726; US 86886595 A
19860716; US 88205057 A 19880603; US 86886596 A 19860716; US 96630872 A
19960402

Cited Patents: 3. Jnl. Ref; A3...8841; EP 210929; GB 1466062; GB 2164938;
No-SR. Pub; US 4487782; US 4603146

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 253393 A E 12

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IT LI LU NL SE

WO 8800466 A E

Designated States (National): AU DK FI JP KR NO US

US 4877805 A 7

US 4888342 A 7

JP 2606711 B2 8 A61K-031/07

US 36068 E A61K-031/20

Previous Publ. patent JP 1500355 •

Based on patent WO 8800466

CIP of application US 81297388

Cont of application US 84610711

CIP of application US 85759505

Cont of application US 86886596

CIP of patent US 4603146
Reissue of patent US 4877805

CA 1303996 C A61K-007/42
KR 9514443 B1 A61K-031/20
Abstract (Basic): EP 253393 A

Sun-damaged skin is treated by topical application, in a maintenance therapy programme, of a compsn. contg. a retinoid (I) in an emollient vehicle, so as to restore/maintain skin firmness, turgor and elasticity during treatment. The compsn., and amt. of (I) used, are non-irritating at the dose applied.

The treatment retards and reverses loss of collagen fibre; abnormal changes in elastic fibres; deterioration of small blood vessels and formation of abnormal epithelial growths.

USE/ADVANTAGE - The compsn. is esp. applied to human facial skin as an ointment or cream. With prolonged treatment, dermal blood cells and vessels increase and the epidermis and dermis thicken so that the skin is better able to sense, resist and repair injury or irritation. The treatment also reduces or prevents hyperpigmentation, lines and wrinkles.

Dwg. 0/0

Title Terms: MAINTAIN; THERAPEUTIC; SUN; DAMAGE; SKIN; RETINOID; COMPOUND;
APPLY; TOPICAL; LOW; CONCENTRATE; CONTROL; LOSS; COLLAGEN; DETERIORATE;
BLOOD; VESSEL; DEVELOP; GROWTH

Derwent Class: B05; D21

International Patent Class (Main): A61K-007/42; A61K-031/07; A61K-031/20

International Patent Class (Additional): A61K-007/48; A61K-009/06; A61K-031/19
; A61K-031/22; A61K-031/23; A61K-031/235; A61K-031/38; A61K-031/395;
A61K-031/59; A61K-031/595

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

			Format	
<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Display Selected	Free
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results		

© 2001 The Dialog Corporation plc

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公表

⑯ 公表特許公報(A)

昭64-500355

⑰ 公表 昭和64年(1989)2月9日

⑱ Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	審査請求 未請求	子審査請求 未請求	部門(区分)	3(2)
A 61 K 31/19	ADA	7330-4C				
7/40		6971-4C				
7/42		6971-4C				
31/20	ADS	7330-4C				

(全 8 頁)

⑲ 発明の名称 日光で損傷されたヒトの皮膚のレチノイドによる治療方法

⑳ 特 願 昭62-504470
㉑ 出 願 昭62(1987)7月15日

㉒ 翻訳文提出日 昭63(1988)3月15日
㉓ 国際出願 PCT/US87/01698
㉔ 国際公開番号 WO88/00466
㉕ 国際公開日 昭63(1988)1月28日

優先権主張 ㉖ 1986年7月16日 ㉗ 米国(US) ㉘ 886,595

㉙ 発 明 者 クリグマン, アルバート エ アメリカ合衆国 19106 ペンシルベニア, フィラデルフィア, バ
ム。 イン ストリート 637

㉚ 出 願 人 クリグマン, アルバート エ アメリカ合衆国 19106 ペンシルベニア, フィラデルフィア, バ
ム。 イン ストリート 637

㉛ 代 理 人 弁理士 倉内 基弘 外1名

㉜ 指 定 国 AU, DK, FI, JP, KR, NO, US

要 求 の 範 囲

1. 維持治療のプログラムにおいて、緩和性ビタミン中に有効量のレチノイドを含む組成物を皮膚の表面に局部適用し、それで皮膚は該治療中に実質的に堅さ、トルゴール及び弾性を回復し及び維持し、中のレチノイドの該組成及び量は適用について開示以下の投与量を与えるように選ぶことを含む日光損傷されたヒトの皮膚におけるコラーゲン繊維の損失、弾性繊維の異常な硬化、小血管の劣化、異常な上皮増殖の生成を遅延させ及び逆転させる方法。

2. 前記レチノイドをレチン酸、レチン酸誘導体及びそれらの立体異性体から成る群より選ぶ請求の範囲第1項記載の方法。

3. 前記レチン酸、レチン酸誘導体を13-シス-レチン酸、13-シス-レチン酸誘導体及びそれらの立体異性体から成る群より選ぶ請求の範囲第2項記載の方法。

4. 前記レチノイドを(4-メチル-6-(2,4,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,3,5-ヘキサトリエンル)安息香酸、4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレン)エチルニル)-安息香酸及び(4-(2(5,6,7,8-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレン-1-プロペニル)ベンジルアルコールから成る群より選ぶ請求の範囲第1項

記載の方法。

5. 前記レチノイドを13-シス-レチン酸、(オール-3)-9-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエン酸エチルエステル、(オール-3)-9-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエン酸、N-エチル-9-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラ²エン酸、(3,3)-9-(2,6-ジクロロ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエン酸エチルエステル、3,8-ジデヒドロレチン酸、(3,3)-4-[2-メチル-4-(2,4,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,3-ブタジエンル]安息香酸、(オール-3)-3,7-ジメチル-(3-チエニル)-2,4,6,8-ノナテトラエン酸、(3,3,3)-3-メチル-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレン)エチルニル)-2,4,6-オクタトリエン酸、(4)-6-[2-(2,4,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)エチル]-2-ナフタレンカルボン酸、(3,3,3)-7-(2,3-ジヒドロ-1,3,5-テトラメチル-1,4-インデン-5-イル)-5-メチル-2,4,6-オクタトリエン酸、(4)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1,3,5-テトラメチル-1,4-インデン-5-イル)-1-プロペニル]安息香酸、

TTPB(Ⅱ)-4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,6,8-テトラメチル-2-ナフタレン-1-プロペニル)安息香酸(Ⅱ)-4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-メチル-5,6,8-テトラメチル-2-ナフタレン)-1-プロペニル]安息香酸(Ⅱ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-6-(1-メチル-2-フェニルエチニル)ナフタレン1,6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-6-ナフタル)-2-ナフタレン-カルボン酸(Ⅱ)-6-[2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-1-メチルエチニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタレン1及び(Ⅱ)-2-(1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル)-1-[4-テトラゾル-5-イル)フェニル]-1-プロペンから成る群より選ぶ請求の範囲第1項記載の方法。

4. 前記皮膚がヒトの顔の皮膚である請求の範囲第1項記載の方法。

7. 前記皮膚がヒトの顔の皮膚である請求の範囲第2項記載の方法。

8. 前記皮膚がヒトの顔の皮膚である請求の範囲第3項記載の方法。

9. 前記緩和性ビヒタルがクリーム状である請求の範囲第1項記載の方法。

レチノイド(例えば、ビタミンA及びその誘導体)は広いスペクトルの生物学的活性を有することが知られている物質である。より詳細には、これらの物質は細胞の成長、分化及び増殖に影響を与える。レチノイドは、細胞が外胚葉、内胚葉由来のものであるか或は中胚葉由来のものであるかどうか、細胞が上皮、神経芽細胞であるか或は間葉であるかどうか、或は細胞が雄性、胎生動物であるか或は非胎生性であるかどうかの多くのタイプの細胞の分化、維持及び増殖に影響を与える。現時点で、レチノイドはひどい角化性皮膚病、乾癬及びその他の角質形成障害の治療における臨床上的使用効果がわかつている。レチノイドの可能性ある使用は癌の予防及び治療において調査されている。レチノイド治療における発達のレビューについては、ポーソン、ビー、エー。(Pawson, B. A.)等の「レチノイズアトプシスシンドローム: ギャバロロジカルシグニフィカンスアンドセラピューティックポテンシャル」、ジャーナルオブメディスナルケミストリー25:11269-1277頁(1982年)参照。

研究及び臨床医学における現在のレチノイドの事情は、ジュネーブで開催されたシンポジウムの刊行物: ジェイ、エンテ、ソーラト(J. E. Saurat)、エディター、「レチノイズ: ニュートレンズインリサーチアンドセラピー」カーガーブリッジンダカンペニー(1985年)に見出すことができる。

本出願人の米国特許5729568号に記載されている

日光で損傷されたヒトの皮膚のレチノイドによる治療方法

発明の分野

本発明はレチノイドを用いての皮膚の老化作用を遅らせ及び皮膚、特にヒトの顔の皮膚の質を全体的に向上させる方法に関する。

発明の背景

コーカサス人は、幼時に多量の日光暴露を受けた場合、成人になつて次の肉眼的皮膚変化を示す: しわになる、革ようになる、乾け、たるみ、ざらざらになる、乾燥状態、疣状形成(過色素沈着)及び種々の前癌性の(premalignant)増殖(growth)(準臨床的であることがよくある)。これらの変化はすぐに目やけしかつあまり褐色にならない皮膚が黄色の人にも最も顕著である。日光の有害な作用は累積し、経時的に増大し、しばしば「光老化」と呼ばれる。皮膚の細胞学的老化は初老において最も進むが、過度の日光暴露の破壊的作用は20代よりすでに明白である。表皮及び真皮の重大な顕微鏡的変化は、これらが臨床目に見えるようになる何十年も前に起きる。しわ、乾け、革ようになる、弾力性の損失は非常にみそい変化である。

るように、ある種のレチノイド、特にビタミンA酸を経験の治療に局部使用することは知られている。トーマス、ジェイ、アール。(Thomas, J. E.)等、「ザセラピューティックエッセンスオブトピカルビタミンA酸」、ジャーナルオブアメリカンアカデミーオブダーマトロジー、4:505-514頁(1981年)がレビューしたビタミンA酸のその他の知られた局部使用は、痘瘡の治療に加えて、老人性面皰、面皰母斑(acne comedonacea)、一次のいぼ状母斑、足底イボ、偽毛潰瘍(pseudofolliculitis)、角質様細胞腫、四肢の太陽角化症、乾癬症、手足皸裂症、ドライヤー病、魚鱗病、乾癬、黒色棘細胞腫、扁平苔癬、伝染性軟弱腫、反応性穿孔性膿疱症、黒皮症、角質上皮剥脱、地固状苔、フォックス・フォアダイズ病、皮膚転移性黒腫及びケロイド又は肥厚性瘢痕の治療を含んでいる。

レチノイドは表皮細胞の細胞増殖性及び増殖性に影響を与えることが考えられる。しかし、これら従来の技術のビタミンA酸の使用は、正常の老化している或は光老化している皮膚の長期の治療と反対に、特殊な状態の迅速な治療効果、例えば面皰の除去を得るために、相対的に高い濃度のレチノ酸(すなわち、かなりの刺激及びしばしば刺激を引き起こす程)を適用する短期間の治療を包むのが普通であつた。

本出願人の米国特許4601444号は日光で損傷されたヒトの皮膚を、本質的に皮膚に刺激にならないよう

な量の緩和性ビタミンA酸で局部的に治療する方法を開示している。この治療は、皮膚のコラーゲン繊維の損失、弾性繊維の異常な変化、小血管の劣化、表皮⁽⁵⁾の~~表皮~~及び異常な上皮増殖の形成を遅延及び逆転させることによつて、皮膚、特にヒトの顔の皮膚に実質的に皺を、トルゴール、弾性を回復及び維持させる。

発明の要約

本発明は皮膚の露出された(日光損傷された)面、特に顔の老化変化を抑えかつ予防する際に本明細書中以降に規定する通りの他のレチノイドを用いることに關する。特に、本発明の方法は、中でも表皮の老化及び異常分化による皮膚の光老化作用を遅延させる。本発明は、総括的には、維持治療のプログラムにおいて、緩和性ビタミンA酸中に有効量のレチノイドを含む組成物を皮膚の表面に局部的に適用し、それで皮膚が治療中に実質的に皺を、トルゴール及び弾性を回復し及び維持し、中のレチノイドの組成及び量は適用について刺激性以下(sub-irritating)の投与量を含むように選ぶことを含む日光損傷を受けたヒトの皮膚におけるコラーゲン繊維の損失、弾性繊維の異常な変化、小血管の劣化及び異常な上皮増殖の形成を遅延させ及び逆にさせる方法に關する。

より詳細には、発明は維持治療のプログラムにおいて皮膚の表面に有効量のレチノイドを局部適用し、それで上皮新生物(基底及び棘状細胞癌)及びプレニュープラスチック(preneoplastic)増殖(光線性角化症)を实質

的に防止する。また、皮膚は治療中に皺を、トルゴール及び弾性を有意に回復し及び維持する。微細なしわを削減させることは重要な臨床効果である。通常、維持治療は、上皮の増殖及びその他の老化変化が臨床的に現われ始める成人において開始する。色黒のしみ及び斑点形成もまた遅延させる。

レチノイドは任意の非毒性の皮膚科学的に容認し得るビタミン、好ましくは、非排他性の緩和性酸は潤滑性ビタミンA酸中、皮膚の刺激を引き起こす程でない量及び頻度で皮膚に適用するのがよい。濃度は通常低いが、適用するレチノイドの相対的強さに応じて適当に変えるのがよい。

好ましい実施態様の詳細な説明

本発明の目的は、老化変化(日光損傷)が臨床的に初めに明らかとなる若い成人において開始してレチノイドを局部適用することによつて皮膚の老化変化を緩和し及び遅延させることである。所定の解剖学的変化を直しかつ少くとも部分的に逆転させ、皮膚の外観の向上を伴うことができる。

発明は2つのゴールを達成する。第1は、時の経過により損傷が進行しかつ悪化するのを防ぐ予防効果。第2に、種々の異常を皮膚の構造及び機能がより若い(未損傷の)皮膚の特性を得る程度にまで直しかつ戻える。

老化に伴う構造変化

ヒトの皮膚の老化作用の内の多くは何年もの期間にわ

たつて無効し及び若い成人以前には組織学的に検出し得るだけの下層構造変化の結果であるが、これらの変化及び作用は若い成人、すなわち約20〜30歳の者に臨床的に現われ始め、通常かよそ中年、すなわち約35〜45歳で明らかであり、その後、特に日光に過度に露出される者において増々明白になりかつ著しくなる。一層明白な老化作用についてはすでに上述し、各々は皮膚の1つ又はそれ以上の下層構造変化に關連している。例えば、しみ(blotchiness)又は斑点形成(過色素沈着)は、表皮の基底細胞中にメラニンが蓄積することによる。このことは、細胞の再生産が年齢と共に鈍りおそくなり、周辺の色素生成メラノサイトからメラニンを受け入れるのにずっと長い時間をかからせる。基底細胞の増殖を刺激することによつて、間隔保持を防止する。

明らかな皮膚の美容上の改良に加えて、それ明白ではないが、その他の一層重要な変化が多数あり、これらは感覚力の損失、低下した創傷治癒、低下した血液循環及び皮膚の厚みの減少を含む。一層年齢の人の痛みに対する感度は低下し、かつ耐容時間は長くなる。こうして、刺激又は負傷による痛みが若い人達と同じ程早く或は同じ程度には感ぜられず、その結果、外面的には小さいがひどくなるかそれのある負傷に耐えることができ、個人が負傷に気がつかないうちにひどい損傷が起きているということになる。

年齢の人の皮膚の表面温度は若い人達の皮膚温度よ

りも低く、そのため年齢の人は寒く感ずることがよくある。これが、初老の人はサンベルト(sunbelt)に引込む1つの理由である。解剖学上、小血管の大きな損失があり、そのため生理学上、皮膚を通る血液の流れは極めて減少される。皮膚は血の気がうせかつ冷たくなる。その上、血液供給の減少は、刺激剤や毒素を皮膚組織から除く速度を低下させる。毒性刺激の危険な蓄積が生じ得る。

なお更に、年齢の人の皮膚は、表皮及び真皮の両方が年齢と共に薄くなり及び組織質マトリックスが構造上劣るようになるので、若い人達の皮膚よりも破けやすい。その結果、下層の器官を保護するかさの少くなり、従つてひどい負傷の危険性が高くなる。その上、傷又は負傷を受けた場合、傷の治癒は年齢の人は必ずしも若い人達ほど早い。

上記の肉眼的皮膚作用の根本的な原因については、以下の老化が進むにつれての表皮及び真皮の特異的な変化についての検討から容易に理解することができる。

1. 表皮

年齢及び人の日光(光老)及びその他の環境傷害への暴露が増大すると、細胞の分裂速度はおそくなる(再生能力が低下する)。細胞は寸法、形及び染色性における著しい不規則を示し、下から上への規則正しさ(極性(polarity))を失う。表皮の厚みが減少する(萎縮)。水の損失及び化学薬品の侵入に対して遮断層となる角質層は、細胞が個々の細胞としての代りに大きな群又は集

りて剝離(剝皮)することによつて異常になり、結果としてすらさら、ぼろぼろ及び乾燥状態に至る。生上皮細胞が角化した死細胞になつて表面で剝皮されるという規則正しい変換を失ひ、すなわち、分化を損じる。異常な分化は異常な上皮の増殖又は腫瘍の数多くの病巣となり、これらの内の最もよくあるものは光毒性角化症である。何年もの後に、これらは基底細胞と呼ばれる真性皮膚癌及び扁平細胞癌に変化し得る。また、色素生成細胞(メラノサイト)も変質されて、扁平な、色の黒い増殖(黒色腫瘍)を形成し、これは進行して悪性黒色腫になり得る。これらの前癌性増殖を作り上げる細胞はレチノイドを局部適用することによつて排除される。

2 真皮

真皮の組織を作る細胞は、通常、日光損傷された顔の皮膚では、年齢の増加と共に小さくかつ少くなる。コラーゲン繊維が大きく失われて、皮膚のゆるみ及び伸張容易性に至る。弾力性繊維が異常になり、そのため皮膚は伸張された後に迅速に回復することがない。繊維質成分は95%がコラーゲンである皮膚の体積(バルク)の90%より多くを構成しているので、これらの繊維、特にコラーゲンの退下は、主にしわ、弛緩及び弾力性の損失の原因となる。

小血管は薄壁になり、削られ、しばしば破裂されるようになる。それにより、血管の供給は危くされるようになる。

改善するからである。その上、レチノイドは過色素沈着のしみや斑点を減少させ、日光損傷された皮膚の斑点形成された外観を除く。

(c) 繊維芽細胞の代謝を増大させる

繊維芽細胞は真皮の繊維を合成し、新しいコラーゲンが下に置かれて皮膚の物理学的基礎を強化する。繊維芽細胞はまた、組織の間に存在する間質物質を作つてこれらが互いにすれちがいにすべるようにさせる。酸性ムコ多糖類として知られている間質物質は、また、皮膚のトルブールや弾力の原因にもなる。レチノイドは新しい酸性ムコ多糖類の生成を刺激する。

よつて、レチノイドは一層正常な真皮の生成を促進する。この活性の故に、危くなつた組織(その例は老化真皮である)における傷の治癒を助長しかつ促進することがわかつた。更に、新しいコラーゲン層の生成は損傷された皮膚を回復するだけでなく、微細なしわや皺を消滅しかつ予防することになる。

(d) 血管網を増大する

レチノイドは血液の流れを刺激し、かつ新しい血管の生成を促進する。老化し、日光損傷された皮膚における血液の流れは大きく減少される。血液供給が枯渇になれば皮膚の生理学的機能を向上させ、かつ一層生き生きとした鮮かしい外観が出る。患者が自分達の皮膚を一層生き生きとして感ずるということがよくある。

レチノイドを上述し、請求の範囲に記載するように使用する

本発明によるレチノイドの有益な作用

(a) 表皮細胞の増殖活性を増大させる

これは表皮を肥厚させることになり、萎縮を直す。細胞の再生を速め、そのため細胞はより若い皮膚を象徴する速度で分枝する。発明に従つてレチノイドで治療することにより、表皮の皮膚の厚みを倍加することができる。また、細胞の増殖を刺激することは、傷の治癒を一層早めることになる。種々の年齢の人の皮膚について疱疹(blisters)を生じさせかつループを閉鎖した実験を行つた。治癒は若い人達の場合には2〜3週間で行われるが、年配の人達ではずっと長くかかる。疱疹を生じさせる前にレチノイドトレチノイン、ビタミンA酸或は全-トランスレチナ酸を適用することにより、治癒時間を半減させる。

(b) 分化の異常の矯正

レチノイドは上皮組織の生理的な挙動を調節しかつ調節してその安定性及び統合性を確実にする。レチノイドは分化の異常を直しかつ正常にする。日光損傷を受けた皮膚では、数多くの異常増殖の病巣や不規則で異常な表皮の面を直し、逆転させ又は排除する。現われる増殖は少くなり、かつ殆どの進行を停止させる。表皮を正常にすることにより一層滑らかで、乾燥及びざらざらの少ない皮膚を生ずる、というのは細胞を一層迅速に生成するだけでなく剝皮が集団又は薄片よりもむしろ個々の細胞によつて起き、こうして皮膚の局所状態(topography)を

る従来技術の治療の内のいくつかでは、皮膚において血液流量が増大することを求めていた。しかし、このような短期間の治療による血液流量の増大は、単に過激度の限の刺激作用によつて引き起こされる血管拡張から生じ得るであろう。対照的に、本発明による刺激以下の(subirritating)低い濃度のレチノイドは有意の血管拡張を引き起こさない、長期間にわたつて数多くの新しい小血管の形成が行なわれ、皮膚への機能的血液供給を厚く増大させる。その結果、皮膚は外部損傷面に対し一層有効に反応することができ及び次いで感染と戦う一層正常の炎症性応答を奏演することができる。増大した血液の供給により、皮膚は刺激剤や損傷物を皮膚から一層迅速に取り除くことが可能になる。

なお更に、本発明に従うレチノイドによる治療は、血液の流量が増大することによつて皮膚の表面温度を約 $\frac{1}{2}$ °C上昇させる。血液循環の増加により、また、痛みや刺激に対する明感度が増しかつ皮膚は薬品の攻撃に対し一層反応性になる。例えば、乾燥性及び刺激性の高い化粧品、石鹸、香料等による実験では、若い人達が3又は4日以内に激しい刺激を経験するのに反し、年配の人が同じ刺激に気付くのに2〜3週間かかり得ることを示した。レチノイドで治療した皮膚の感覚が高められることは年配者に早めの警告系を与え、そのためあまりに大きな損傷を受けてやつと痛み又は刺激を感ずるということがない。

レチノイドは単にビタミンA(レチノール)及びその誘導体、例えばビタミンAアルデヒド(レチナール)、ビタミンA酸(レチン酸)を含み、いわゆる天然のレチノイドを含むものと狭く定義されてきた。しかし、後の研究ですつと大きな化学化合物群を、それらがビタミンA及びその誘導体に生物学的に類似することにより、レチノイドと呼ぶようになった。本発明において有用な化合物は皮膚においてビタミンAの生物学的活性、例えばとりわけ表皮におけるケラチノサイトの上皮細胞分化の調節及び／又は細胞増殖の刺激又は真皮における新しいコラーゲン合成を保持する全ての天然及び／又は合成のビタミンAの類似体或はレチノール様化合物を含む。よつて、本明細書中、本発明のために用いる通りの「レチノイド」なる用語は前述の化合物のすべてを含むことが理解されよう。本発明において用いるのに適したレチノイドの例を表1に挙げるが、発明がそれらに限定されないことは理解されよう。

表 1

化学、一般及び／又は商標名

イソトレチノイン

15-シス-レチン酸

ACCUANE

エトレチネート

TEGISON

(オール(a11)-E)-9-(4-メトキシ-2,3,6-

②-4-(2-(2,4,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)エチル)-2-ナフタレンカルボン酸

(E,E,E)-7-(2,3-ジヒドロ-1,1,3,3-テトラメチル-1H-インデン-5-イル)-5-メチル-2,4,6-オクタトリエン酸

②-4-(2,3-ジヒドロ-1,1,3,3-テトラメチル-1H-インデン-5-イル)-1-プロペニル)安息香酸

TTNFB

②-4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル)安息香酸

②-4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5-メチル-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル)安息香酸

②-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-6-(1-メチル-2-フェニルエチル)ナフタレン-6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-6-ナフチル)-2-ナフタレンカルボン酸

②-6-(2-(4-(エチルスルホニル)フェニル-1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタレン

4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エチル)安息香酸

トリメチルフエニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエン酸エチルエステル

エストレチン

(オール-E)-9-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフエニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエン酸(nonatetraenoic acid)

モトレチニド

N-エチル-9-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフエニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエンアミド

(E,E)-9-(2,4-ジクロロ-4-メトキシ-3-メチルフエニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエン酸エチルエステル

7,8-ジヒドロレチン酸

(E,E)-4-(2-メチル-4-(2,4,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,3-ブタジエニル)安息香酸

②-4-(4-メチル-4-(2,4,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-1,3,5-ヘキサトリエニル)安息香酸

(オール-E)-3,7-ジメチル-9-(3-フェニル)-2,4,6,8-ノナテトラエン酸

(E,E,E)-5-メチル-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2,4,6-オクタトリエン酸(octatrienoic acid)

②-2-(1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタ-7-7-1-(4-テトラゾル-5-イル)フェニル)-1-プロペン

②-4-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル)安息香酸

AM-80

2-(4-カルボキシベンズアミド)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン

AM-580

2-(N-(4-カルボキシフェニル)カルボモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン

CH-55

1-(3,5-(ジ-tert-ブチル)ベンゾイル)-2-(4-カルボキシフェニル)エタン

TTNT

2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル)-6-ベンゾ(b)チオフェンカルボン酸

TTNFB

2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル)-6-ベンゾ(b)フランカルボン酸

TTNI

2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル)-6-インドールカルボン酸

T T N N

2-(5,4,3,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタル)-6-ナフタレンカルボン酸

P-(5,4,3,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-アントラセニル)安息香酸

1,3-トランスレチン酸又は1,3-シスレチン酸のエステル或はアミド

(ここで、カルボン酸(-COOH)基の-OH基は-OR'或はNR²R³で置換される(ここでR¹, R²及びR³はこれらのエステル或はアミドを加水分解、代謝、開裂等により1,3-トランスレチン酸或は1,3-シスレチン酸に転化できるようなものである))。

レチノイドの幾何及び立体異性体もまた全て「レチノイド」なる用語の中に含まれる。例えば、ビタミンA酸を活性成分として用いた本出願人の米国特許4,663,146号で、具体例はトレチノイン(オール-トランスレチン酸)を使用した。しかし、本発明に従えば、イソトレチノイン(1,3-シス-レチン酸)もまた、同等の結果を得るのに幾分高い濃度を必要とするが、使用し得ることがわかった。

レチノイドはクリーム又は軟膏等の無刺激の脂溶性薬剤中に通常低い濃度で配合することができるが、色の一層濃い皮膚にはより高い濃度を用いることができる。例えば、イソトレチノインは薬剤の約0.01~0.3重量%, 好ましくは約0.04~0.1重量%の濃度で用いることが

めを伴い得る。これらの反応は一時的であり、適用を止めればすぐ消える。しかし、皮膚は迅速に順応し、レチノイドを適度に適用して目に見える炎症を生じる場合でさえ、反応はゆつくり消えて永久的投薬症を誘発しない。全身系の副反応については未知であり、本発明に従うように低い濃度からは予想できない。適当な緩和性ビタミンの選択により、極めて有効で、刺激以下の投与量のレチノイドを一層容易に使用することを可能にする。

本発明による治療の長さは、決まっていないと説明するのが最もよい。すなわち、症状が明らかになるとすぐに治療を停止したレチノイドによる数々の症状の従来治療が短期間であるのに比べて、老化プロセスは無期限に続くので、本発明は治療を無期限に続けることを必要とする。また、治療の利点は、治療を停止した後ゆつくり消滅する。本発明の治療は老化プロセスを減速させる介入治療であると考えることができる。介入を止めるならば、元の状態に後退する。よって、維持養生を必要とする。

通常、本発明の治療を、老化作用が現われ始める若い成人になるまで、或は一層典型的には中年に開始する利益はほとんど無い。本発明による維持治療の特別のプログラムは治療する個人及び症状によつて変わる。通常、治療が始まる年齢及び皮膚の状態により、すでに起きた老化作用を低減させかつ抑制するのにレチノイドを6~8か月までの間1日1回適用することが必要であること

できる。

レチノイドが安定であるその他の非毒性の皮膚科学的に容認されるビタミン又はチヤリヤーは当業者に明白であると思ふ。通常、皮膚を水和させる油性物質等の緩和性又は潤滑性ビタミンが好ましい。本明細書中で用いる通りの「緩和性」なる用語は、全体としての組成物の非刺激性特性を言うことが理解されよう。すなわち、ビタミンの性質及びその中のレチノイドの量は、局部適用について刺激以下の投与量を与えるように選ぶべきである。アルコールやアセトンのように皮膚を乾燥させるかさもなくば害する強刺激性ビタミンは避けるべきである。

冬場及び非常に乾燥した皮膚を有する患者には軟膏薬剤(水の無い)が好ましい。適した軟膏薬剤の例はワセリン、ワセリン+弾性シリコン、ランolin、油中水エマルジョン、例えばユーセリン(Eucerin)(バイエルズドム)である。

乾燥な気候及びしばしば若い人達については、水中油エマルジョン(クリーム)薬剤が好ましい。適したクリーム薬剤の例はニベアクリーム(バイエルズドム)、コールドクリーム(USP)、パーバスクリーム(Purpose Cream)(ジョンソンアンドジョンソン)、親水性軟膏(USP)、ルーブリダデルム(Lubriderm)(リーナー-ランパート)である。

いくつかのレチノイドは軽度の刺激剤でありかつ発赤及びはげ落ちを引き起こし得、ある程度の柔軟を引き起

がわかった。一旦安定化した皮膚刺激を得たら、人の人生の残りの間、レチノイドの適用頻度を減らして例えば週2又は3回、いくつかの場合には週1回にすることが出来る。すなわち、一旦老化プロセスが制御されたならば、その状態を保つのに通常週当たり2回の適用頻度の維持投与量で十分である。

発明を以下の特定例を挙げてより詳細に説明するが、発明は以下の例に制限されない。

実験例1

化学療法により損傷された皮膚を有する35~55歳の24人の中年の婦人が、運全体にパーバスクリーム中0.05%の1,3-シスレチン酸の適用を1日1回4~6か月間受けた。全員がしわ、浮点及び弾力線損を有していた。治療は皮膚の発赤や乾燥を引き起こさなかった。治療はまた、本出願人の同時係属中の出願に開示する通りのクリーム薬剤中0.05%の全-トランスレチン酸による同様の治療よりも一層耐性があった。1,3-シスレチン酸の適用は皮膚を一層滑らかにし、微細なしわを適度に消滅させた。

実験例2

パーバスクリーム中0.25%の1,3-シスレチン酸による適用を光損傷された皮膚を有する8人の婦人の顔に例1と同じ方法で行なつた。治療は、同一出願人の同時係属出願に開示する通りのクリーム薬剤中0.05%のトレチノインの同様の治療よりも一層良好に耐性があった。

た(刺激性が一層低いことがわかった)。治療は微細なしわを明らかに排除するに至った。加えて、皮膚は触診する指にとり一層大きいトルゴールを有することがわかった。研究の被験者は治療の結果により満足を表わした。実験の結果は、パーバスクリーム中0.25%の13-シス-レテン酸を適用することがクリーム基剤中0.05%のトレタノインとほぼ同じ効力であることを示す。すなわち、13-シス-レテン酸は光老化した皮膚に對してレテン酸と同じ有利な効果をもたらす能力を有する。13-シス-レテン酸が等しい濃度で効力に劣ることは明らかであるので、生物学的等価は13-シス-レテン酸の濃度を4~5倍増大させることによつて得ることができる。

た前胸について明らかであつた。同様の変化は0.05%の13-シス-レテン酸治療した前胸の内の3つのみで観察されかつ各々の場合に、実質的に小さい規模であつた。13-シス-レテン酸治療の表皮変化は、特に組織学的不規則の向上においてレテン酸よりも顕著であつた。対照的に、真皮は13-シス-レテン酸治療によつてほとんど変化されなかつた。研究の結果は、0.05%の13-シス-レテン酸は光損傷を直すのに0.05%トレタノインよりも劣ることを示す。

実験例4

適度の日光露出の経歴及び光損傷された皮膚の臨床上の証拠を有する45~60歳の男性及び女性の被験者に対して組織学的研究を行なつて、2つのレタノイド、すなわちパーバスクリーム中0.25%の13-シス-レテン酸及びクリーム基剤中0.05%のトレタノインを比較した。6人の被験者の各々は、反対の前胸に、2つのレタノイド、すなわち13-シス-レテン酸及び全-トランスレテン酸の適用を1日1回3か月間受けた。この研究で用いた手順及び分析したパラメータは例3に記載するものと同じである。

組織学上の研究結果は、6人の被験者全てが0.05%の全-トランスレテン酸に適切に反応し、表皮及びグレンズ域の両方を著しく増厚化したことを示す。同等の組織学上の変化が0.25%の13-シス-レテン酸治療した試験片で観察された。すなわち、2つの治療は組織学的

実験例5

2つのレタノイド、すなわち、パーバスクリーム中0.05%の13-シス-レテン酸及びクリーム基剤中0.05%のトレタノインを比較するため、適度の日光暴露の経歴及び光損傷された皮膚の臨床的証拠を有する45~60歳の男性及び女性の被験者に組織学的研究を行なつた。7人の被験者の各々は一方の背面の前胸にパーバスクリーム中0.05%の13-シス-レテン酸及び多量の背面の前胸にクリーム中0.05%のトレタノインクリームの適用を1日1回3か月間受けた。3か月の治療期間の後に、各々の被験者の前胸から4ミリメートルのパンチ生検材料を得た。得られた試験片をホルマリン中に固定させ及びパラフィン及びメタクリレート包埋による両方で光顕微鏡検査用に調製した。

前胸の試験片を下記の組織学的特徴に對して比較した。

- (1) 表皮の増厚化。
- (2) 表皮異型性及び組織学的異常の矯正。
- (3) 新しい血管。
- (4) メラニン色素の分散。
- (5) 角質細胞数の減少。
- (6) 新しいコラーゲン生成を反映する表皮下のグレンズ(Grenz)域の拡大。

組織学上の研究の結果を下記の通りに要約する。7人の被験者の内の5人において、0.05%レテン酸を特徴とする組織学上の変化がトレタノインクリームで処理し

に区別し得なかつた。よつて、2つのレタノイドの間の差異は、13-シス-レテン酸が全-トランスレテン酸より効力があるという単純な量に関するものではない。2つのレタノイドの間の差異は、13-シス-レテン酸の濃度を増大して両方の化合物を組織学的に同等にさせることによつて克服することができる。

前述した実施態様及び本明細書中に援用する本出願人の同時係属出願の提示内容から、発明は中でも下記の利点を有することがわかるであろう：

A. 臨床上

微細なしわの消滅

表面が一層滑らかになる

色素沈着の斑点の色を明るくする

皮膚は一層トルゴールを有する

目立つた大きい細孔が少なくなる

皮膚は一層生き生きとした感じがする

B. 組織学上

表皮が増厚になる

異型性及び前癌性の変化を簡単にする

癌腫及び形成異常を直す

血液の流れを刺激する/新しい血管を形成する

新しいコラーゲン生成により組織芽細胞を刺激する

グラウンド物質を増大させる

メラノサイト内のメラニンを減少させる

当業者ならば、発明の上述した実施態様に発明の広い

発明の概念から逸脱しないで変更を行ない得ることを認めよう。よつて、本発明は開示した特定の実施態様に限定されず、請求の範囲により規定する通りの発明の範囲及び特許内の全ての変更態様を含むつもりであることが理解される。

特表昭64-500355(8)

国際調査報告

International Agreement No. PCT/US87/01698

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		IPC Class. No. 31/235, 31/20, 31/19, 31/22, 31/23, 31/24, 31/25, 31/26, 31/27, 31/28, 31/29, 31/30, 31/31, 31/32, 31/33, 31/34, 31/35, 31/36, 31/37, 31/38, 31/39, 31/40, 31/41, 31/42, 31/43, 31/44, 31/45, 31/46, 31/47, 31/48, 31/49, 31/50, 31/51, 31/52, 31/53, 31/54, 31/55, 31/56, 31/57, 31/58, 31/59, 31/60, 31/61, 31/62, 31/63, 31/64, 31/65, 31/66, 31/67, 31/68, 31/69, 31/70, 31/71, 31/72, 31/73, 31/74, 31/75, 31/76, 31/77, 31/78, 31/79, 31/80, 31/81, 31/82, 31/83, 31/84, 31/85, 31/86, 31/87, 31/88, 31/89, 31/90, 31/91, 31/92, 31/93, 31/94, 31/95, 31/96, 31/97, 31/98, 31/99, 31/100																									
2. FIELD OF SEARCH		IPC Class. No. 31/235, 31/20, 31/19, 31/22, 31/23, 31/24, 31/25, 31/26, 31/27, 31/28, 31/29, 31/30, 31/31, 31/32, 31/33, 31/34, 31/35, 31/36, 31/37, 31/38, 31/39, 31/40, 31/41, 31/42, 31/43, 31/44, 31/45, 31/46, 31/47, 31/48, 31/49, 31/50, 31/51, 31/52, 31/53, 31/54, 31/55, 31/56, 31/57, 31/58, 31/59, 31/60, 31/61, 31/62, 31/63, 31/64, 31/65, 31/66, 31/67, 31/68, 31/69, 31/70, 31/71, 31/72, 31/73, 31/74, 31/75, 31/76, 31/77, 31/78, 31/79, 31/80, 31/81, 31/82, 31/83, 31/84, 31/85, 31/86, 31/87, 31/88, 31/89, 31/90, 31/91, 31/92, 31/93, 31/94, 31/95, 31/96, 31/97, 31/98, 31/99, 31/100																									
3. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		IPC Class. No. 31/235, 31/20, 31/19, 31/22, 31/23, 31/24, 31/25, 31/26, 31/27, 31/28, 31/29, 31/30, 31/31, 31/32, 31/33, 31/34, 31/35, 31/36, 31/37, 31/38, 31/39, 31/40, 31/41, 31/42, 31/43, 31/44, 31/45, 31/46, 31/47, 31/48, 31/49, 31/50, 31/51, 31/52, 31/53, 31/54, 31/55, 31/56, 31/57, 31/58, 31/59, 31/60, 31/61, 31/62, 31/63, 31/64, 31/65, 31/66, 31/67, 31/68, 31/69, 31/70, 31/71, 31/72, 31/73, 31/74, 31/75, 31/76, 31/77, 31/78, 31/79, 31/80, 31/81, 31/82, 31/83, 31/84, 31/85, 31/86, 31/87, 31/88, 31/89, 31/90, 31/91, 31/92, 31/93, 31/94, 31/95, 31/96, 31/97, 31/98, 31/99, 31/100																									
4. DATES OF PUBLICATION		U.S. 514/532, 514/559, 514/568, 514/622, 514/725, 514/732																									
5. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		<table border="1"> <tr> <th>Category</th> <th>Number of Document</th> <th>Author</th> <th>Date</th> <th>Relevance</th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>GB. A. 1,335,867</td> <td>HOFFMAN-LAROCHE & CO</td> <td>31 October 1973</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>GB. A. 1,466,062</td> <td>KNIGHT</td> <td>2 March 1977</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>PAWSON ET AL, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 25, No. 11, 1982 November, pages 1269-1277.</td> <td></td> <td></td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US. A. 4,603,146</td> <td>KLICKMAN</td> <td>29 July 1986</td> <td>1-9</td> </tr> </table>	Category	Number of Document	Author	Date	Relevance	A	GB. A. 1,335,867	HOFFMAN-LAROCHE & CO	31 October 1973	1-9	A	GB. A. 1,466,062	KNIGHT	2 March 1977	1-9	A	PAWSON ET AL, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 25, No. 11, 1982 November, pages 1269-1277.			1-9	A	US. A. 4,603,146	KLICKMAN	29 July 1986	1-9
Category	Number of Document	Author	Date	Relevance																							
A	GB. A. 1,335,867	HOFFMAN-LAROCHE & CO	31 October 1973	1-9																							
A	GB. A. 1,466,062	KNIGHT	2 March 1977	1-9																							
A	PAWSON ET AL, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 25, No. 11, 1982 November, pages 1269-1277.			1-9																							
A	US. A. 4,603,146	KLICKMAN	29 July 1986	1-9																							
6. CERTIFICATION		<p>22 Sept. 1987</p> <p>ISA/US</p> <p>05 OCT 1987</p> <p>LEONARD SCHENKMAN</p>																									

PCT/US87/01698

Attachment to Form PCT/ISA/210, Part 2.

IPC(4): A61K 31/165, A61K 31/07, A61K 31/05
US CL : 514/725, 514/732